

근침윤성 방광암에서 방광보존요법: 7년 추적 경험

Bladder Preservation Strategies for Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer: Experience of 7-Year Follow up

Deok Yong Lee, Byung Ha Chung, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Currently, the initial treatments of muscle-invasive bladder cancer can be divided into bladder preservation strategies and radical cystectomy. We report our long-term clinical experience of multimodality therapy, using bladder preservation strategies, in patients with muscle-invasive bladder cancer.

Materials and Methods: Between 1991 and 1994, 23 patients, with a muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder, underwent a rigorous transurethral resection of the bladder tumor, followed by concurrent cisplatin containing chemotherapy and radiotherapy. The patients' response to the treatment was evaluated with cystoscopy, urine cytology, chest radiography, abdominal-pelvic CT and whole body bone scans following completion of the treatment. Prognostic factors, such as T stage, tumor shape, tumor grade, and initial tumor resection status, were analyzed and the overall 5-year survival rate and disease-specific 5-year survival rate estimated.

Results: Of the 23 patients, 3 required a radical cystectomy due to a tumor recurrence. The T stage and initial tumor resection status seemed to be the most significant prognostic factors. The overall 5-year survival rate and disease-specific 5-year survival rate were 64 and 71% (stage T2, 62% and 83%; stage T3, 64% and 63%; stage T4: 0%), respectively, and the rate for retaining a functional bladder was 50%.

Conclusions: Our actuarial 5-year overall and disease-specific survival rates were comparable with those reported for a contemporary radical cystectomy, and with other studies on multimodality bladder sparing treatments for patients at similar clinical and pathological stages. Multimodality treatment, with bladder preservation, can be regarded as an efficacious treatment, with most long-term survivors retaining functional bladders. (Korean J Urol 2003;44:391-396)

Key Words: Bladder neoplasms, Cisplatin, Radiotherapy, Bladder preservation

대한비뇨기과학회지
제 44 권 제 5 호 2003

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이덕용 · 정병하 · 홍성준

접수일자 : 2002년 12월 13일
채택일자 : 2003년 4월 8일

교신저자 : 홍성준
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
Tel: 02-361-5800, 5806
Fax: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

근침윤성 방광암의 초기치료는 방광 보존적 치료와 근치적 방광적출술로 구분될 수 있다. 장기에 국한된 근침윤성 방광암은 방광적출술이 치료의 표준이 되어 왔으며 수술기법의 발달로 수술 후 이환율과 사망률이 감소하는 추세이다.^{1,2} 하지만 장기보존 치료 방법의 발전으로 여러 종양에 있어 치료 방법의 변화를 가져 왔으며 표준적인 수술을 조직보존적인 요법이 대체하고 있다. 이러한 변화는 방광종양치료에도 적용되고 있다.

방광암으로 진단받은 많은 환자들은 나이가 많고 재발률

이 높아 질병 특이적인 생존율뿐만 아니라 삶의 질을 고려하여 치료방침을 세우는 것이 중요하다. 근침윤성 방광암을 근치적 방광적출술을 이용하여 치료했을 경우 5년 생존율이 50%에 미치지 못하고 원격 전이율이 40-60%에 이르며,^{3,5} 요로전환술의 불편감과 남성의 경우 성생활에 있어서 장애를 일으키는 등의 부작용이 있다. 하지만 최대한의 경요도절제술과 방사선치료, 전신적인 화학치료를 조합한 방광보존요법의 치료성적이 근치적 방광적출술과 대등하거나 높다는 보고를 고려할 때 치료방법 결정 시 심사숙고해 보지 않을 수 없다.

최근 Solsona⁶와 Herr,⁷ Shipley 등⁸의 치료성적 보고에 따르면 질환연관 5년 생존율이 80%, 방광 보존율이 67%에서

82%에 이르는 높은 성적을 보여주고 있다. 따라서 근치윤성 방광암 환자의 일부에서는 경요도절제술과 방사선 및 전신 화학요법의 병용을 통해 근치적 방광적출술과 비슷한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대되며 삶의 질을 더 높일 수 있을 것으로 생각한다.

본원에서는 1991년 1월부터 1994년 10월까지 근치윤성 방광암으로 진단받고 근치적 경요도 방광종양 절제술과 방사선 치료, 전신 화학요법을 이용한 방광보존요법으로 치료받은 환자들의 단기간 치료성적을 이미 보고한 바 있으며⁹ 같은 환자군을 추적관찰하여 5년 생존율 및 방광 보존율 등의 장기간의 치료 성적의 분석을 통하여 방광보존요법의 대체적인 효과와 예후인자 및 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 1994년 10월까지 본원 비뇨기과에서 방광암으로 진단받고 근치적 경요도절제술을 시행받은 후 방광 이행상피세포암으로 진단되었던 환자들 중 근치적 방광적출술이 곤란하였거나 수술시행이 곤란하여 방광보존요법을 시행받은 23명의 환자들을 대상으로 2002년 3월까지 추

적관찰하였으며 대상환자들의 임상적인 특성은 Table 1과 같다.

모든 환자들은 초기 방광보존요법 시행 전 평가로 병력, 신체검사, 흉부 단순방사선촬영, 혈액 및 요검사, 배설성 요로조영술, 복부-골반 부위 전산화단층촬영 및 골주사를 시행하였다. 병기는 AJCC 체계에 의한 TNM 분류를 이용하여 판정하였으며 T병기가 T2 이상이고 그 외에 림프절이나 다른 장기로의 원격전이가 없으며 환자의 전신수행도 (performance status)가 ECOG 기준으로 0-2등급이고, 골반부위에 방사선 치료를 받은 경력이 없으며, 혈청 creatinine이 2.0mg/ml 이하이고, 24시간 creatinine clearance가 60mg/min 이상이며, 조혈기능 (백혈구 4,000/mm³ 이상, 혈소판: 100,000/mm³ 이상)에 이상이 없는 환자들을 대상으로 하였다.

방광보존요법으로 모든 대상 환자에서 다병용 요법을 실시하였다. 우선적으로 경요도절제술을 통해 가능한 최대한의 방광종양을 절제하였으며 수술 4주 후에 cisplatin (70 mg/m²)을 포함한 전화학보조요법을 먼저 시행하였다. 그 후 6,480cGY의 방사선 조사를 시행한 다음 다시 cisplatin을 포함한 전신화학요법을 시행하였다. 전신화학요법과 방사선요법이 종료된 후 치료반응을 평가하기 위해 치료 종료 2개월 후에 방광경검사 및 요세포학 검사를 시행했다. 추적관찰은 2년간은 매 3개월마다 신체검사, 요세포학 검사 및 방광경검사를 실시하였고 이후로는 6개월마다 실시하였으며, 6개월 또는 1년마다 흉부 단순방사선촬영, 복부-골반 전산화단층촬영, 그리고 필요 시 골주사를 시행하였다. 치료 시작 4개월 이후에 반응을 보이지 않거나 또는 새로운 종양이 나타났다고 판단되는 경우 근치적 방광적출술을 권유하여 시행하였다 (Fig. 1).

환자의 추적 관찰 및 사망여부 조사에 있어서 방광보존요

Table 1. Patients' characteristics

Characteristics	No. of cases (%)
No. Pts	23
Sex	
Male	19 (83)
Female	4 (17)
Age (years)	72.9 (range, 55-82)
Follow up (months)	68 (range, 8-124)
Survival (months)	68 (range, 8-124)
Death	11
Disease-specific	6 (55)
Disease-nonspecific	5 (45)
Stage	
T2	8 (34.7)
T3	14 (60.9)
T4	1 (4.4)
Shape	
Papillary	13 (56.5)
Non-papillary	10 (43.5)
Grade	
II	11 (47.8)
III	12 (52.2)
Tumor size (cm)	3.94 (range, 3-7)

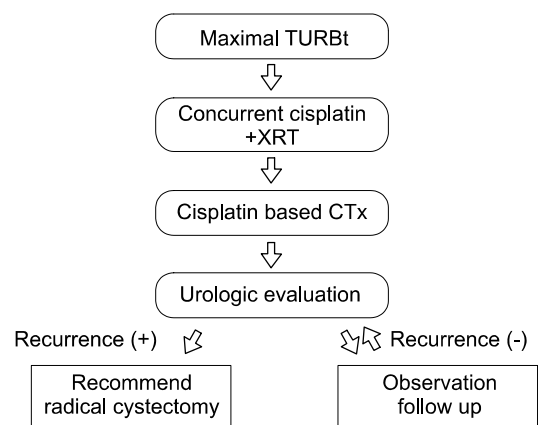


Fig. 1. Protocol for bladder preservation; Treating invasive bladder cancer with combined radical TURBt, chemotherapy and radiotherapy. XRT: external beam irradiation, CTx: systemic chemotherapy.

법을 시행받고 재발하지 않은 경우는 관해되었다고 판단하였으며 사망 환자의 경우에 직접적인 사인이 방광암의 재발 및 진행으로 인한 질환연관 사망과 그 외의 원인으로 사망한 비질환연관 사망으로 나누어 각각의 생존율 등의 결과를 비교하였다.

또한 방광보존요법 후에 생존하고 있는 환자들은 전신 화학요법 및 방사선 조사로 인한 배뇨장애 및 전신적인 독성여부를 조사하였다.

본 연구에서 방광보존요법 후 전체 환자의 생존율, 치료 반응률, 방광 보존율 및 기능적 방광 보존율, 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 분석하였으며 생존율의 통계학적 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고, 예후인자의 유의성 검증은 Chi-square test를 이용하였다.

결 과

대상 환자 23명의 연구 당시 평균 연령은 72.9세였으며 성비율은 남자가 19례, 여자 4례로 남자환자의 비율이 더 높았다. 근치적 경요도절제술 후에 평균 추적관찰 기간은 68개월이었으며 추적관찰 도중에 근치윤성 방광종양의 재발을 보였던 3례에서 근치적 방광종양적출술을 시행받았다.

조사기간까지 12명의 환자가 생존해 있었으며 11명의 환자가 방광종양 또는 기타 다른 질환으로 사망한 상태였다. 사망 환자군을 사망원인에 따라 분류하였을 때 방광암의 진행으로 인한 질환연관 사망은 6례, 비질환연관 사망은 5

례였다 (Table 2).

방광종양절제술 당시의 전체 환자의 병기별 분포를 볼 때 T2 8례, T3 14례, T4 1례로 T3가 가장 많은 수를 차지하고 있었으며 질환연관 사망군은 각각 1례, 4례, 1례로 사망 환자군 중 비질환연관 사망군을 제외하면 각각의 5년 이상 생존 환자군은 T2 83%, T3 63%였다 ($p=0.214$). 수술 당시 방광종양의 모양으로 나누어 보면 유두상 종물이 13례, 비유두상 종물이 10례였으며 질환연관 사망은 각각 3례씩으로 5년 이상 생존 환자군은 각각 75%, 60%였다 ($p=0.496$). 종물의 Grade에 따른 분류는 Grade II가 11명, Grade III가 12명이었으며 질병에 관련되어 5년 이상 생존한 환자는 각각 6명이었다 ($p=0.499$). 근치적 경요도절제술을 시행받을 당시 방광종양의 완전 절제가 가능했던 환자수는 11례, 불완전 절제되어 잔류종양이 남았던 환자군은 12례였으며 완전 절제군 중 사망한 4명의 환자 중 질환연관 사망은 1례, 불완전 절제군에서 사망한 7례 중 5례가 질환연관 사망으로 나타났으나 유의 수준 95%에서 통계적으로 두 군의 의미있는 차이는 없었다 ($p=0.082$).

환자들의 전신상태는 대체적으로 양호하였으며 RTOG/EORTC toxicity criteria에 따른 독성은 대부분의 환자의 경우 2등급 이하의 경미한 독성이었으나 4례에 있어서 방사선 조사 등으로 인한 3등급의 방사선 방광염, 방사선 직장염, 출혈성 방광염이 발생하였다 (Table 3).

전체 생존환자 12명 중 8명에서 방광을 보존할 수 있어 전체적으로 66%의 방광보존율을 보였으며, 방사선 방광염, 출혈성 방광염 및 요실금 등이 없이 방광을 보존하고 있는 환자는 12명 중 6명으로 기능적 방광보존율은 50%였다.

추적관찰 환자 중 비질환연관 사망군을 제외하면, 5년 이상 생존한 환자는 18명중 11명으로 61%, 7년 이상 생존한 경우도 10명으로 55%이었다. 5년 생존율은 질환연관 사망군을 포함시킨 전체 5년 생존율의 경우 64%로 나타났고 제외시켰을 경우 71%로 나타났으나 두 군 사이의 유의한 통

Table 2. Survival outcomes of patients and tumor characteristics after 5yr long-term follow-up

Group	n	5yr Overall survival	5yr Disease-specific survival
All patients	23	64%	71%
Clinical stage			
T2	8	62% (5/8)	83% (5/6)
T3	14	64% (9/14)	63% (7/11)
T4	1	0% (0/1)	0% (0/1)
Shape			
Papillary	13	69% (9/13)	72% (8/11)
Non papillary	10	50% (5/10)	57% (4/7)
Tumor grade			
II	11	63% (7/11)	75% (6/8)
III	12	58% (7/12)	60% (6/10)
Initial resection status			
Complete	11	72% (8/11)	87% (7/8)
Incomplete	12	50% (6/12)	50% (5/10)

Table 3. Side reactions of bladder preservation treatment

Type	No. of cases	
	Grade 2	Grade 3
Hematologic	3	0
Non-hematologic		
Radiation cystitis	0	3
Radiation proctitis	0	1
Total	3	7

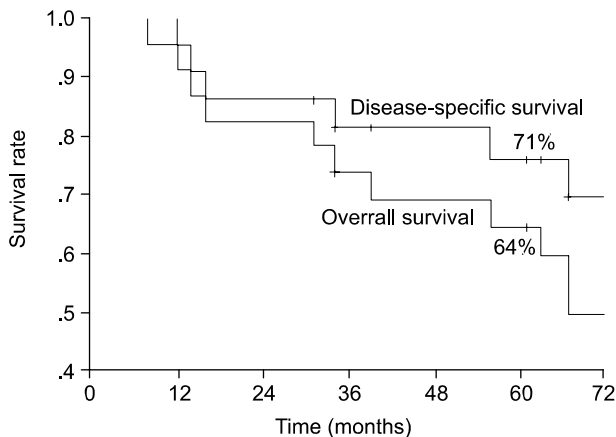


Fig. 2. Estimates of overall survival and disease-specific survival.

계적 의미는 없었다 ($p=0.387$) (Fig. 2).

고 찰

근침윤성 방광상피세포암의 치료는 방광보존요법과 근치적 방광적출술로 나누어 생각할 수 있으며 현재에도 근치적 방광적출술은 근침윤성 방광암 치료의 표준이 되고 있다. 그러나 방광적출술을 거부하는 환자와 방광적출술에 합당하지 못한 환자들에 경우에 방광보존을 전제한 여러 대안들이 제시되어 시행되고 있지만 잠재적인 방광적출술의 가능성과 확실한 초기치료의 지연을 염두에 두지 않을 수 없으며 방사선 조사와 전신 화학요법으로 인해 다음 수술의 어려움이 생길 수 있고 방광보존요법을 시행해야 할 대상 환자군의 명확한 선정기준이 없는 것 등이 중요한 문제점으로 제시되고 있다.^{8,10}

가장 좋은 예후를 나타내는 환자군은 수신증을 동반하지 않은 크기가 작은 하나의 T2병기를 가지는 종양의 완전절제 후 방광보존요법을 시행했을 경우이다. 방광보존요법은 근치적 경요도절제술, 전신 화학요법, 방사선 치료를 이용한 다병용 요법의 발전으로 인해서 비슷한 수준의 병기를 가진 방광암 환자의 근치적 방광적출술(5년 생존율; 40-60%)에 비해서 치료 성적이 뒤떨어지지 않는 수준이 되었고, 선택적인 방광보존요법을 이용한 그룹에서는 정상적인 방광 기능을 유지하면서 5년 생존율이 80%에 이르는 높은 성적을 보여주고 있다.¹¹⁻¹³ 본원에서 시행한 중간값 68개월의 장기추적 관찰 결과에서도 질환연관 5년 생존율은 71%였으며 5년 이상 방광을 기능적으로 보존하고 있는 환자도 생존환자 중 50%로 다른 저자들의 방광보존요법의 보고들과 비슷한 결과를 보여주고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 질환연관 5년 생존율의 경우 근치적 방광적출술을 시행한 군의 40-50%보다 더

나은 결과를 보여 주고 있다.^{17,18} 또한 앞서 언급되었던 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후 인자의 경우 전체 환자군이 통계학적으로 의미가 있을 만큼 크지 않아 유의 수준 95%에서는 모든 인자가 통계학적으로 의미가 없는 것으로 나타났지만 다른 인자들에 비해 T병기와 초기 근치적 경요도절제술 당시 종양의 완전 절제 여부가 중요한 인자인 것으로 여겨진다. 이 결과는 병기가 높을수록 미세전이의 가능성이 많고 치료제에 대한 내성의 발생이 많을 것이라 생각할 수 있으며 잔여 종양이 없는 환자군에서 치료 성적이 좋을 것이라는 생각에 부합되는 것이라 하겠다. 이는 앞으로의 방광보존요법에 있어서 환자의 재발 유무 및 생존율을 예측할 수 있는 중요한 인자가 될 것으로 생각된다. 또한 예후인자로 임상적 또는 병리학적인 인자를 추적관찰하고 있지만 앞으로 Bcl-2, p53과 같은 생화학적 예후인자와 유전자를 연구 이용하여 기존의 예후인자에 추가적인 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

근침윤성 방광암의 방광보존요법은 근치적 경요도절제술과 방사선 치료 또 그와 동시에 이루어지는 전신 화학요법으로 구성되는 다병용 요법이 사용되고 있다. 이에 대한 이유는 크게 2가지로 생각할 수 있으며 항암제와 같은 세포독성 물질이 종양 세포를 감작시켜서 방사선 치료의 효과를 높일 수 있고 또한 근침윤성 방광암의 50% 이상에서 눈에는 보이지 않는 전이가 있기 때문에 국소적인 수술과 방사선 치료만으로는 전신적인 치료효과를 얻을 수 없기 때문이다.¹⁹ 과거부터 이 다병용 요법이 적절한 치료인지 또한 경요도절제술 단독 또는 경요도절제술과 전신화학요법만으로 비슷한 결과를 얻을 수 있는지에 대한 논란이 있어 왔다. 최근에 Herr 등⁷이 432명의 환자를 대상으로 초기에 반복적인 경요도절제술로 치료한 근침윤성방광암에 대한 연구에서 10년 추적기간 동안 보존적으로 치료받던 99명 중 34%에서 재발성 근침윤성 방광암이 나타났다. Shipley 등⁸이 보고한 190명의 환자군을 대상으로 시행한 연구결과에서도 T2 병기를 가지는 환자 90명에서 경요도절제술 후에 7년 추적관찰 동안 16%의 불완전한 치료 반응과 침윤성 재발이 나타났다. 또한 Scher 등²⁰의 보고에 따르면 경요도절제술과 전신화학요법만을 시행한 군과 경요도절제술과 방사선요법과 동시 전신화학요법을 시행한 군의 5년 생존율을 비교해 볼 때 전자의 경우 22-33%, 후자의 경우 41-45%로 나타나 종양의 재발 없이 장기적 생존율을 높이기 위해서는 수술 후에 방사선 치료와 함께 동시에 전신화학요법을 시행하였는지의 여부가 더 중요한 것으로 나타났다.

현재 방광보존요법의 어려움은 과연 근치적 방광적출술을 대신하면서 그와 동일한 생존율을 얻고 방광의 기능을

보존할 수 있느냐와 화학요법 및 방사선 요법에 내성이 있는 방광암이 재발했을 경우 방광적출술을 시행했을 때 생존율에 미칠 수 있는 영향과 함께 방광보존요법을 시행하면서 전신 화학치료와 방사선 치료로 인한 부분적 또는 전신적인 독성과 방광 기능보존율이다. 본 연구에서는 대부분의 경우 전신적인 독성은 정도의 혈액학적 이상과 오심 구토 등으로 미미한 정도였으나 생존환자들 중 일부에서 출혈성 방광염, 요실금 등의 증상이 있었다. 이는 방사선요법이나 항암 요법의 단독 혹은 병용 요법을 사용한 이전 보고와 비슷하였다.^{21,22}

방광보존요법은 근치윤성 방광암이 있는 일부 환자에 있어서 유용한 치료 방법으로 여겨져 왔지만 방광암의 재발 및 진행이라는 위험이 항상 존재하고 있고 정확한 예후를 예측할 수 없는 것이 사실이며 최근의 근치적 방광적출술의 신경보존수술법 등의 발달로 일부에서 방광보존요법에 대해서 회의적인 의견을 나타내고 있는 것이 사실이다.

방광보존요법은 시행하기에 앞서 삶의 질과 여생을 반드시 고려해야 하고 예후를 예측할 수 있는 인자에 대한 지속적인 연구의 지속 및 독성을 피할 수 있고 생존율의 향상을 얻을 수 있는 새로운 병용요법의 개발이 필요할 것으로 생각되며, 보다 정확한 방광보존요법의 치료 결과 및 유용성을 평가하기 위해서는 방광적출술과 방광보존요법의 무작위 표본추출을 이용한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

결 론

본 연구에서 방광근 침윤이 있는 방광암 환자 23명을 대상으로 근치적 경요도절제술 후, 방사선 치료 및 전신 화학요법을 시행한 후 중간값 68개월의 장기간 추적관찰 결과를 얻었다. 생존율에 영향을 주는 인자로는 진단 당시의 병기와 근치적 경요도절제술 시 종양의 완전 절제 여부가 의의가 있는 것으로 보이며 치료 시에 보인 독성은 다른 연구 보고와 큰 차이가 없었고 질환연관 5년 생존율은 71%로 외국에서 보고된 근치적 방광적출술을 시행한 환자들의 40-50%의 생존율보다 높았으며 방광 보존율도 66%로 기존의 다른 연구들과 비슷한 결과를 얻었다.

REFERENCES

- Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year follow up. *J Urol* 1996;155:490-4
- Montie JE, Pavone-Macaluso M, Tazaki H, Albrecht W, Bono A, Karthaus P, et al. What are the risks of cystectomy and the advances in perioperative care? *Int J Urol* 1995;2(suppl 2): 89-104
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Result of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 1991;145:45-50
- Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russel PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Eng J Med* 1990;322:1129-38
- Thrasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1993;149:957-72
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of bladder: long-term follow up of a prospective study. *J Urol* 1998;159:95-8
- Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19:89-93
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;80:62-8
- 최영진, 홍성준. 국소 진행성 방광이행상피세포암의 방광보존 요법. *대한비뇨학회지* 1994;35:1200-7
- Feneley MR, Schoenberg M. Bladder-sparing strategies for transitional cell carcinoma. *Urology* 2000;56:549-60
- Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendoorf-Hofmann A. An organ-sparing treatment advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;30:261-6
- Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;25:783-90
- Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-26
- Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-7
- Sauer R, Berkenhage S, Kuhn R. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;40:121-7
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of RTOG 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-83

17. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez MM, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153:964-73
 18. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MKB, Coppin C, Martinez-Pineiro J, Raghavan D, et al. Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer?: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Br J Urol* 1995;75:206-10
 19. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. *J Urol* 1999;162:446-7
 20. Scher HI, Shipley WU, Herr HW. Cancer of the bladder. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997;1300-18
 21. William T, Arthur P, Sucha A, Christopher C, John H, Karen M, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Result of RTOG protocol. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;25:783-90
 22. Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma: A single-institution phase II study. *Brit J Urol* 1997;80:44-9
-